



UB Braunschweig

84



2245-429-4

1890-1965

Prof. Dr. phil. habil. Dr. med.
Prof. Dr. phil. habil. Dr. med.
Prof. Dr. phil. habil. Dr. med.
Prof. Dr. phil. habil. Dr. med.

2243 1172 1

75-Jahr-Feier

der

Deutschen Pharmazeutischen
Gesellschaft



Berlin, vom 23. bis 26. Oktober 1965



Thomas.

Das Titelbild: „Mittelalterliche Apotheke“ aus dem Augsburger
»Hortus Sanitas« von 1496, wurde mit freundlicher Genehmigung des
Deutschen Apotheker Verlages, Stuttgart, dem Buch von
Dr. W.-H. Hein „Die Deutsche Apotheke“ entnommen.

Das Erscheinen dieser Broschüre besorgten Professor Dr. F. Eiden
und Dr. K.-H. Beier, Berlin.

Druck: Otto Hellwig & Co., Buchdruckerei, Berlin-Schöneberg.

75 Jahre Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft von Prof. Dr. Wolfgang Schneider, Braunschweig

In diesem Jubiläumsjahr 1965 erscheint im Verlag Chemie, Weinheim, eine Festschrift über die Geschichte der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft. Es sind darin in einiger Ausführlichkeit die wichtigsten Ereignisse geschildert: Vorgeschichte, Gründung, Entwicklung in Friedens- und Kriegzeiten, Wiederaufbau nach 1945. Kürzer als es dort geschehen ist, kann man eigentlich einen so langen Zeitraum nicht behandeln, ohne Wesentliches auszulassen. Die folgende Zusammenfassung will deshalb nicht viel mehr sein als ein Mittel zur Anregung, in der Festschrift nachzulesen. Auf Zusammenhänge, die den Reiz einer historischen Darstellung ausmachen, kann hier nicht eingegangen werden, das Faktische aus der engeren Gesellschaftsgeschichte muß notgedrungen im Vordergrund stehen.

Die Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft wurde am 6. November 1890 gegründet¹⁾. Ihr hat *H e r m a n n T h o m s*, der ihr — mit einer kurzen Unterbrechung²⁾ — bis zu seinem Tode im November 1931 vorstand, den Stempel seiner starken Persönlichkeit aufgedrückt. Er wollte in Berlin einen „anregenden und wirksamen Mittelpunkt für wissenschaftliche Bestrebungen auf dem Gesamtgebiet der Pharmazie“ schaffen. Dieses Ziel, das in der ersten Satzung verankert ist, wurde schnell erreicht, obwohl starke Widerstände zu überwinden waren. Es gelang *H e r m a n n T h o m s* mit großem diplomatischem Geschick, selbst seine Gegner aus den Reihen des Deutschen und des Berliner Apotheker-Vereins zu überzeugen, daß ein solcher pharmazeutischer Verein notwendig war, der unabhängig von fachpolitischen Erwägungen allein der Pflege der pharmazeutischen Wissenschaften dienen sollte. „Mitglied kann jeder werden, welcher die Zwecke der Gesellschaft zu fördern bestrebt ist“, heißt es in § 6 der ersten Satzung, und so traten denn außer den Apothekern auch Ärzte, Botaniker, Chemiker, Industrielle u. a. ein. Schon im Gründungsjahr gewann die Gesellschaft über 300 Mitglieder. Ihnen wurden wissenschaftliche Vorträge in Berlin geboten und eine eigene Zeitschrift³⁾, die auch die außerhalb Berlins Ansässigen mit dem Zentrum verband und sie am Vereinsleben und seinen vielseitigen Veranstaltungen teilnehmen ließ.

Die geradlinige Aufwärtsentwicklung der Gesellschaft, die zur Zeit der 20-Jahrfeier (1910) schon fast 1000 Mitglieder zählte und deren 25-Jahrfeier (1915) ein großartiges Zeugnis für ihren weitreichenden Einfluß ablegte, wurde durch die Nachkriegsereignisse gehemmt. Wieder war es *H e r m a n n T h o m s*, der den Weg durch die Schwierigkeiten

find. Besonders bedrohlich war zweierlei: Durch die Geldentwertung war die Herausgabe der „Berichte der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft“ in Frage gestellt. Die Zusammenlegung mit der wissenschaftlichen Zeitschrift des Deutschen Apotheker-Vereins, dem „Archiv der Pharmazie“, und die Gründung der „Friedrich-Althoff-Gesellschaft zur Förderung der chemisch-pharmazeutischen Literatur“ brachten im Jahre 1924 die Lösung dieses Problems. Das andere hing mit der Gründung neuer pharmazeutischer Gesellschaften in anderen Teilen Deutschlands zusammen. Sollte die Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft mit dem Sitz in Berlin eine unter vielen werden? Konnte der Mitgliederstand dann noch gehalten werden? Es gelang Hermann Thoms, einen Zusammenschluß herbeizuführen. Die neuen Gesellschaften ordneten sich als Landes- oder Bezirksgruppen ein und weitere Gruppen wurden gegründet. So ging die Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft aus dieser Krise gestärkt hervor, da die Mitgliedszahlen heraufschnellten und 1930 bereits das vierte Tausend überschritten hatten. Die 40-Jahrfeier im November 1930 war krönender Abschluß der Ära Thoms, und es zeigte sich noch einmal in aller Deutlichkeit, welche achtbare Stellung die Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft errungen hatte und wie sehr Hermann Thoms selbst zu ihrem Mittelpunkt geworden war. Nur noch ein Jahr war ihm zum Leben und Wirken beschieden, dann galt es, einen Nachfolger zu finden. Niemand war würdiger dazu als Carl Mannich, der schon 1927, nach der Emeritierung von Thoms, den Lehrstuhl für pharmazeutische Chemie in Berlin übernommen hatte. Er stand an der Spitze der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft, als sie in den Strudel der politischen Revolution von 1933 hineingerissen wurde. Es gelang zunächst, die Eingliederung in die neue Standesorganisation, die „Standesgemeinschaft Deutscher Apotheker“ zu verhindern, dann sah sich Mannich jedoch zum Rücktritt gezwungen. Unter Paul Horrmann wurde die Satzung auf das Führerprinzip umgestellt, doch reichte dies zur „Gleichschaltung“ noch nicht aus. Der „Reichsapothekerführer“ Albert Schmierer nahm selbst die Geschicke der Gesellschaft im Jahre 1937 in die Hand und ernannte Hugo Dieterle zu ihrem Leiter. Es folgte eine Art Scheinblüte mit steigenden Mitgliedszahlen; sie flossen aus neuen Landesgruppen zu, aus Österreich, dem Protektorat, Sudetenland und Elsaß. Der Krieg fegte alles hinweg.

Nach dem Zusammenbruch ging die Initiative zur Wiederherstellung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft von Hamburg aus. Dr. Paul Runge konnte schon im Juni 1946 die Genehmigung erwirken, eine Bezirksgruppe in Hamburg zu gründen; es folgten andere Gruppen und selbst-

ständige pharmazeutische Gesellschaften in Ost und West. Sie schlossen sich in der Ostzone im Mai 1955 zur „Pharmazeutischen Gesellschaft in der Deutschen Demokratischen Republik“⁴⁾ zusammen. Zu diesem Zeitpunkt war die „Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft“ in der Bundesrepublik Deutschland schon längst wieder in einer Form erstanden, die den glanzvollen letzten Jahren der Ära Thoms nicht nachstand.

Im Juni 1949 hatte man zunächst, während des Allgemeinen Deutschen Apothekertages in Hamburg, eine „Dachorganisation“ geschaffen, die bald überflüssig wurde, da sich die Vereinigungen und Gruppen wieder in der „Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft“ zusammenfanden; ihr Sitz war zunächst Hamburg, dann seit 1957 Berlin-Charlottenburg.

Der erste Vorstand für die Dachorganisation wurde 1950 anlässlich des Niedersächsischen Apothekertages in Bad Pyrmont gewählt. Das Amt des Präsidenten übernahm Apotheker Jo von F i s e n n e. Weitere Hauptversammlungen fanden in Berlin (Juli 1950), Stuttgart (Juni 1951) und Essen (September 1952) statt, angelehnt an andere Tagungen, so 1950 und 1951 an den Deutschen Apothekertag, 1952 an die Versammlung der Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Ärzte. Die erste selbständige Hauptversammlung, verbunden mit einer reichhaltigen Vortragstagung, wurde 1953 in Hamm begangen. Es folgten regelmäßig alle zwei Jahre eindrucksvolle Großtagungen, so 1955 in Berlin, 1957 in Freiburg, 1959 in Göttingen, 1961 in München, 1963 in Münster, hier in Verbindung mit dem 23. Internationalen Kongreß pharmazeutischer Wissenschaften der *Fédération Internationale Pharmaceutique*.

Zur Tagesordnung dieser Hauptversammlungen gehörte jedesmal die Vorstandswahl. Der Nachfolger von Präsident Jo von F i s e n n e wurde Prof. Dr. Hans Kaiser (1954 bis 1957), dann präsierten Prof. Dr. Kurt Walter Merz (1958—1961) und Prof. Dr. Eugen B a m a n n (1962 bis 1965).

Die Arbeiten zur Festlegung der Satzung fanden 1957 ihren Abschluß. In § 2 sind die Aufgaben der Gesellschaft aufgezählt. Wenn dabei an erster Stelle die Abhaltung wissenschaftlicher Vortragsveranstaltungen genannt ist, so zeigt dies, daß sich der Stil der Gesellschaft seit der Gründung im Prinzip nicht verändert hat. Denn wie es damals im Zentrum Berlin gehandhabt wurde, so wird es jetzt in den zahlreichen Orts- und Landesgruppen geübt. Erweitert hat sich heute das Programm der Hauptversammlungen, die zu einer Heerschau wissenschaftlicher Tätigkeit innerhalb der deutschen Pharmazie geworden sind, mit dem Schwergewicht auf den Arbeiten in den pharmazeutischen Hochschulinstituten.

Die zweite Aufgabe ist „Förderung und Unterstützung von wissenschaftlichen Arbeiten“. Ihr dient in erster Linie das „Carl-Mannich-Stipendium“, das seit 1957 zur Förderung des pharmazeutischen Hochschullehrernachwuchses vergeben wird.

Die dritte Aufgabe ist wiederum so alt wie die Gesellschaft selbst: Herausgabe von Zeitschriften. Seit 1950 wurde das „Archiv der Pharmazie und Berichte der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft“ fortgesetzt, gemeinschaftlich herausgegeben von der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft und der Arbeitsgemeinschaft der Berufsvertretungen Deutscher Apotheker, seit 1957 zusätzlich von der „Pharmazeutischen Gesellschaft der Deutschen Demokratischen Republik“. Beigefügt sind seit 1952 wieder die „Mitteilungen der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft“, die 1957 auch zum Organ der „Pharmazeutischen Gesellschaft der Deutschen Demokratischen Republik“ wurden. Die erstgenannte Zeitschrift enthält Originalbeiträge über spezielle pharmazeutisch-wissenschaftliche Untersuchungen, die zweite Übersichtsreferate und vor allem Berichte aus der Arbeit in den Gruppen und auf Tagungen.

Diese drei Aufgaben dienen im einzelnen der „Pflege und Förderung der pharmazeutischen Wissenschaften“, die in der Satzung noch einmal als vierte Aufgabe besonders betont sind. Die Nachkriegspräsidenten der Gesellschaft haben in vielfältiger Weise zu ihrer Erfüllung in Wort und Schrift beigetragen, so zuletzt Präsident Eugen B a m a n n mit seinem „Memorandum der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft zur Behebung des Mangels an Arbeitsplätzen für Pharmazeuten an den Hochschulen in der Bundesrepublik“, hinter dem die Sorge um die wissenschaftliche Geltung des deutschen Apothekers steht.

Als fünfte und letzte Aufgabe ist die „Auszeichnung von Personen, die sich um die pharmazeutischen Wissenschaften besonders verdient gemacht haben“, aufgeführt. Die Gepflogenheit, Ehrenmitglieder und Korrespondierende Mitglieder zu ernennen, ist nach dem Kriege wieder aufgenommen worden, auch die „Sertürner-Medaille“, die 1929 erstmalig verliehen wurde, ist jedes Jahr — seit 1950 — an wissenschaftlich bewährte Apotheker vergeben worden. Zusätzlich wurden 1959 die „Carl-Mannich-Medaille“ für hervorragende Leistungen im Bereich der pharmazeutischen Wissenschaften und die „Hermann-Thoms-Medaille“ für besondere Verdienste auf dem Gesamtgebiet der Pharmazie geschaffen.

Diese wenigen Andeutungen, denen noch vieles aus der Arbeit der Gesellschaft, d. h. der Präsidenten, Vorstände und Mitglieder, hinzuzufügen wäre, zeigen deutlich, daß die Tradition von der Gründung her bewahrt geblieben ist, daß sich

die Aufgaben und ihre Erfüllung den erweiterten Anforderungen angepaßt haben und daß der Rückblick auf die verflossenen 75 Jahre und besonders auf die Nachkriegsentwicklung dazu berechtigt, bezüglich der weiteren Entwicklung der Gesellschaft und der pharmazeutischen Wissenschaften in Deutschland getrost in die Zukunft zu blicken.

-
- 1) Der Name lautete zunächst „Pharmaceutische Gesellschaft“ und wurde im Jahre 1895 geändert in: „Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft“.
 - 2) 1897–1899.
 - 3) „Berichte der Pharmaceutischen Gesellschaft“, seit 1896 „Berichte der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft“.
 - 4) Name seit 1958 „Pharmazeutische Gesellschaft der Deutschen Demokratischen Republik“.



Das Pharmazeutische Institut in Berlin-Dahlem

von Prof. Dr. R. Schmitz, Marburg

Das Institut in der Königin-Luise-Straße in Berlin-Dahlem, das in zwei Jahren in neuen Räumen sein 65jähriges Jubiläum feiern wird, ist der Pharmazeutischen Gesellschaft durch die Person seines Gründers und ersten Direktors, Hermann Thoms, besonders eng verbunden. Beide Institutionen wurden in ihren Anfangsstadien von seiner Persönlichkeit geprägt: H. Thoms gelang es, der Schwierigkeiten Herr zu werden, die bei der schon längst als notwendig empfundenen Gründung einer Pharmazeutischen Gesellschaft im Wege gestanden hatten, und er war es auch, der durch die Errichtung eines Institutes jenen unwürdigen Zustand beendete, in dem sich die pharmazeutische Hochschulausbildung in Berlin vor der Jahrhundertwende befunden hatte.

Als Thoms 1895 mit der Leitung des „pharmazeutischen Studiums“ an der Friedrich-Wilhelms-Universität betraut wurde, waren die Verhältnisse, die er vorfand, denkbar schlecht. Ein eigenes Institut mit entsprechendem Laboratorium gab es nicht. Die Pharmazeuten waren mehr oder minder geduldete Gäste verschiedener Institute. Unter Thoms Vorgänger, Adolf Pinner, hatten die Studenten ihre Praktika jeweils in kleinen Gruppen im I. oder II. Chemischen Institut sowie in verschiedenen Privatlaboratorien absolvieren müssen, während Pinner, gleichzeitig Dozent an der Tierärztlichen Hochschule, im dortigen Hörsaal seine Vorlesungen abhielt. Diese Verhältnisse bewirkten ein bei den Prüfungen deutlich wahrnehmbares Absinken des Ausbildungsstandes der Berliner Pharmazeuten. Das war um so bedauerlicher, als zu jener Zeit der Friedrich-Wilhelms-Universität so hervorragende Chemiker wie A. W. Hofmann (aus dessen Schülerkreis Pinner stammte), Wichelhaus, Oppenheim, und später Emil Fischer angehörten. Thoms mußte es schon als einen Fortschritt ansehen, daß ihm für Vorlesungen und Praktika zunächst ein Teil des chemischen Laboratoriums der Landwirtschaftlichen Hochschule zur Verfügung gestellt wurde. Immerhin konnten hier anfangs 56 (Wintersemester 1895/96) und später bis zu 85 Praktikanten Arbeitsplätze belegen. Schon vor seinem Amtsantritt 1895 war grundsätzlich beschlossen worden, ein Ordinariat für Pharmazie zu schaffen und gleichzeitig mit der Verlegung des Botanischen Gartens nach Dahlem dort ein Pharmazeutisch-chemisches Institut zu errichten. Die Ausführung der Planung zog sich aber sehr in die Länge. Bevor noch das neue Institut in der Königin-Luise-Straße fertiggestellt war, mußten auch die Räume in der Landwirtschaftlichen Hochschule wieder verlassen werden. Die Praktika wurden nun im I. Chemischen Institut Emil Fischers 1900 (in der Hessischen Straße fertiggestellt) und im Keller des Instituts für Staatsarzneikunde — dem „Nebeninstitut Leichenschauhaus“ — abgehalten. Vorlesungen fanden weiterhin in der Landwirtschaftlichen Hochschule statt.

Endlich, am 27. Oktober 1902, konnte nach zweijähriger Bauzeit das Pharmazeutische Institut als erstes in einer Reihe von Universitätsneubauten in Dahlem, eingeweiht werden. Wie ausgezeichnet und weitblickend dieser Institutsneubau geplant und durchgeführt worden war, wird am deutlichsten durch die Tatsache, daß er rund 60 Jahre den steigenden Ansprüchen genügte. Erst nach 1945 zwangen die Schäden, die vor allem durch den letzten Krieg verursacht worden waren, zu einer umfangreichen Renovierung. Man dachte zunächst nicht an den Abriß des alten Instituts, da man glaubte, mit einem Erweiterungsbau auskommen zu können. Schließlich aber ergaben eingehende Prüfungen, daß das

Thomssche Gebäude in etwa 10 Jahren aus baulichen Gründen ohnehin geräumt werden müsse, und man entschloß sich zum Abriß und völligen Neubau. Von 1902 bis 1927 leitete Hermann Thoms das von ihm geschaffene neue Institut. Schon im Wintersemester 1902/03 nahmen 99 Studenten an den Praktika teil. Ihre Zahl stieg in der Folgezeit — abgesehen von den Kriegsjahren — ständig. Hinzu kamen Nahrungsmittelchemiker, deren Ausbildung Thoms 1903 weitgehend übernommen hatte, sowie Studierende der Nebenfächer. 1904 standen dem Leiter ein Oberassistent, vier Assistenten, vier Hilfsassistenten und sechs Mann technisches Personal zur Seite. H. Thoms, der 1920 zum Ordinarius ernannt worden war, wurden in der Folgezeit viele Ehrungen zuteil, die nicht zuletzt eine Anerkennung seiner Verdienste um das Berliner Institut darstellten.

Nach seiner Emeritierung 1927 übernahm sein Schüler Carl Mannich die Leitung des Instituts. Mannich, ein hervorragender Wissenschaftler und hochbegabter akademischer Lehrer, hat den Ruf an das Berliner Institut als ganz besondere Auszeichnung und Anerkennung empfunden. Im Berliner Institut hat er seine reifsten Arbeiten vollendet. Seinen Namen kennt jeder, der mit Chemie zu tun hat, durch die nach ihm benannte Kondensation. Allein 65 Publikationen Mannichs stammen aus dem Dahlemer Institut, das bei Pharmazeuten und Chemikern einen guten Ruf hatte. Mannich trat 1943 aus gesundheitlichen Gründen zurück. Die interimistische Verwaltung übernahm zunächst Benno Reichert. Noch 1943 wurde H. P. Kaufmann, der Direktor des Pharmazeutischen Instituts in Münster, nach Berlin berufen. Obwohl im März 1943 der große Hörsaal durch Bomben zerstört wurde, konnte der Institutsbetrieb bis zuletzt aufrecht erhalten werden. Selbst im Frühjahr 1945 wurden noch Staatsexamensprüfungen abgehalten. Nach Kriegsende übernahm Theodor Sabalitschka die Leitung. Der Neubeginn gestaltete sich außerordentlich mühsam. Das Gebäude war erhalten, aber gänzlich ausgeplündert — man stand vor leeren Sälen. Es gelang Sabalitschka, unterstützt von allen Institutsangehörigen, das Nötigste für die Wiederaufnahme von Unterricht und Forschung herbeizuschaffen. Zum Wintersemester 1945/46 setzte der Institutsbetrieb wieder ein. Während vor der 1949/50 erfolgten Renovierung etwa 100 Studierende der oberen Semester Arbeitsplätze fanden, stieg ihre Zahl bald darauf auf das Dreifache an. Zum Wintersemester 1949/50 schied Th. Sabalitschka aus.

Im Mai 1949 war das Institut durch die amerikanische Militärregierung der neugegründeten Freien Universität Berlin übereignet worden und wurde von Th. Sabalitschka kommissarisch geleitet. Mit Wirkung vom 1. Juli 1950 wurde Ger-

hard Schenck, der die Leitung schon 1949 übernommen hatte, als Ordinarius in die Medizinische Fakultät berufen und vom Kuratorium der Freien Universität zum Direktor bestellt. Am 1. April 1954 wurde das Pharmazeutische Institut in die Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät eingegliedert. In die Amtszeit von Gerhard Schenck fallen die seit Gründung des Instituts bedeutendsten Veränderungen. Ihm gelang es, einen außerordentlichen Lehrstuhl für pharmazeutische Chemie anzugliedern, den 1953 bis 1959 Karl Ernst Schulte (München), und 1960 bis 1963 Norbert Kreutzkamp (Marburg) innehatte. 1965 erfolgte die Umwandlung in ein Ordinariat, auf das Fritz Eiden (Marburg) berufen wurde. Nach Fertigstellung des Neubaus sieht der Plan von Gerhard Schenck, der in den Amtsjahren 1957 bis 1959 Rektor der Freien Universität war, ein weiteres Ordinariat vor, so daß dem Pharmazeutischen Institut drei gleichberechtigte Ordinarien angehören werden, denen im Wechsel die Geschäftsführung obliegen wird. Neben diese wesentliche Strukturveränderung tritt als wichtigstes Ereignis der neueren Institutsgeschichte der großangelegte Neubau. An der gleichen Stätte, die der alte Thoms'sche Bau 60 Jahre einnahm, entsteht jetzt eines der modernsten pharmazeutischen Institute Deutschlands.



Referate der Diskussions-Vorträge

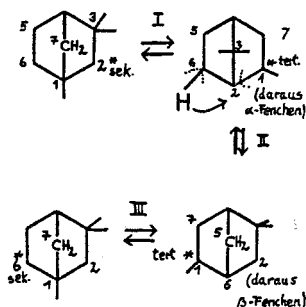
Montag, 25. Oktober 1965

Hörsaal C

W. Hückel, Tübingen

Bindungsverschiebungen im Biocycloheptan, erläutert an Umwandlungen des Fenchengerüstes

Die 2,6-Verschiebung beim Fenchan ist das Ergebnis zweier reversibler Umlagerungen, wobei sich folgende Bindungsverschiebungen vollziehen:



Alle Produkte mit Substituenten an x sind bei Chloriden und als Ester bei Formolyse des endo-Fenchyltosylats gefaßt. Die Reaktionsbedingungen sind bei Phase I, Wagner-Meerwein-Umlagerung: Alkoholyse, streng stereospezifisch exo, Acetolyse, stark stereospezifisch exo; Phase II, Hydridwanderung von 6 nach 2, Formolyse, Gleichgewichtseinstellung mit Phase III, Wagner-Meerwein-Umlagerung. Vollständige Ionisierung durch Komplexbildner führt zu Hydridverschiebung 5→6 und Methylwanderung, Racemisierung von δ- und ε-Fenchan.

Ionisierung durch Desaminierung von Fenchylamin gibt beim exo-Amin praktisch nur Wagner-Meerwein-Umlagerung, beim endo- zur Hälfte Ringsprengung zum α-Terpineol und Limonen. Letztere entstehen auch aus endo-Bornylamin. Dies wird durch Umkehrung der innermolekularen Wagner-Meerwein-Umlagerung erklärt, die von Pinen + HCl zu endo-Fenchyl- und Bornylchlorid führt, worauf Ringspaltung folgt. Die Beziehungen zu den Vorgängen bei den Estern des 2-Norborneols werden erläutert; auch hier gibt es die zwei verschiedenen Vorgänge der Wagner-Meerwein-Umlagerung und der Hydridwanderung zum Brückenkopf mit zwei verschiedenen reaktiven Zuständen, von denen der erste die etwas größere Geschwindigkeit besitzt.

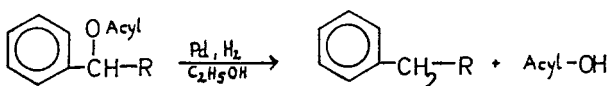
Montag, 25. Oktober 1965

Hörsaal C

F. Zymalkowski, Bonn

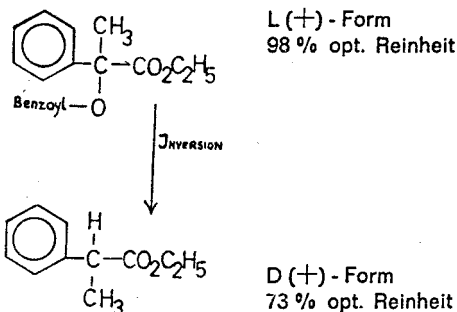
Über die Hydrogenolyse von Estern aromatischer Alkohole

Die Hydrogenolyse von Estern aromatischer Alkohole wurde schon vor mehreren Jahrzehnten von Rosenmund und Kindler untersucht. Sie verläuft nach dem Schema



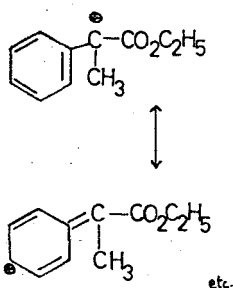
und gelingt unter milden Bedingungen, wenn man Palladium-Katalysatoren und als Lösungsmittel Äthanol verwendet. Man bedient sich dieser Reaktion sehr gern bei der Herstellung empfindlicher Naturstoffe, wo sie zur schonenden Abspaltung primär eingeführter Schutzgruppen eingesetzt wird (Peptide, Nukleotide, Phosphat der Enolbrenztraubensäure u. a.). Die Reaktion läßt sich auch auf Heteroaromaten übertragen. An Verbindungen aus der Reihe der Chinaalkaloide wurde gezeigt, daß die Konfiguration von Asymmetriezentren, die dem Reaktionsort benachbart sind, nicht verändert wird. Aus diesem Grunde leistet die Hydrogenolyse von Estern aromatischer Alkohole auch bei der Feststellung absoluter Konfigurationen gute Dienste, z. B. in der Reihe ephedrinähnlicher Stoffe.

Zur Untersuchung des Reaktionsverlaufes von Hydrogenolysen, bei denen aus einem Asymmetriezentrum ein neues entsteht, wurde als Modells substanz optisch aktiver Benzoyl-atro-lactinsäureäthylester gewählt:

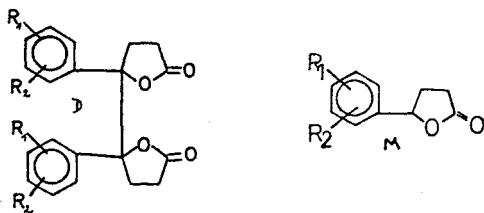


Die Reaktion gelang nicht unter den üblichen Bedingungen, wohl aber in Triäthylamin/Äthanol (1:10). Sie führte bei 20° und 1 at in 2 bis 3 Std. zum α -Phenylpropionsäureester mit

entgegengesetzter Konfiguration. Durch Zusatz eines Äquivalentes Hydrochinon wurde die Hydrierdauer nur unwesentlich verlängert. Diese und andere Kriterien sprechen für einen polaren Mechanismus. Erste Untersuchungen an Mono-, Di- und Triphenylcarbinolestern lassen auf Zusammenhänge zwischen Hydriergeschwindigkeit und Mesomeriestabilisierung eines als Zwischenstadium postulierten Carboniumions schließen:



Die reaktionsauslösende Wirkung größerer Triäthylaminkonzentrationen kann ebenfalls am einfachsten dadurch erklärt werden, daß das hypothetische Carboniumion durch Solvolyse unter Energieabgabe stabilisiert wird. Erst wenn sperrige Substituenten den Reaktionsort abschirmen, sinkt die Hydriergeschwindigkeit. Dilactone des Typs D,



die durch elektrolytische Reduktion von Arylpropionsäureestern an einer Bleielektrode erhalten wurden, widersetzen sich einer Hydrogenolyse auch in Gegenwart von Triäthylamin vollständig, während die entsprechenden Monolactone M in 3 bis 5 Minuten zu γ -Arylbuttersäuren hydriert wurden.

Montag, 25. Oktober 1965

Hörsaal C

J. Knabe, Saarbrücken

**Zum Mechanismus der prototropen Umlagerung von
N-Methyl-1,2-dihydropapaverin**

Als Mechanismus der von uns kürzlich aufgefundenen prototropen Umlagerung von N-Methyl-1,2-dihydropapaverin in ein 6,7-Dimethoxy-2-methyl-3-(3',4'-dimethoxybenzyl)-3,4-dihydroisochinoliniumsalz haben wir ursprünglich als Arbeitshypothese eine Art „Allylumlagerung mit innerer Rückkehr“ angenommen. Die Überprüfung dieser Hypothese erfolgte durch Umlagerung eines Gemisches von N-Methyl-1,2-dihydropapaverin und der entsprechenden Tetraaethoxyverbindung (N-Methyl-1,2-dihydrobarbonin) mit verdünnter Säure. Bei i n t r a molekularem Ablauf der Reaktion sollten nur zwei, bei i n t e r molekularem Verlauf dagegen vier verschiedene Imoniumsalze gebildet werden. Es entstehen dabei vier 3,4-Dihydroisochinoliniumverbindungen, deren Struktur durch unabhängige Darstellung gesichert wurde. Damit ist nachgewiesen, daß die Umlagerung i n t e r molekular verläuft. Die Untersuchungen erfolgten unter Mitarbeit von Apotheker Klaus Detering.

Montag, 25. Oktober 1965

Hörsaal C

W. Schneider, Karlsruhe

Ringschlußreaktionen zu Hydrobenzo[a]chinolizinen

In der Isochinolinreihe konnte an verschiedenen Beispielen gezeigt werden, daß die Schließung eines neuen Ringes über das N-Atom zum C-1 mit Hilfe intramolekular ablaufender Cyclisierungen aus geeigneten Vorstufen möglich ist. Beispiele hierfür sind Heterocyclen mit Sauerstoff oder Schwefel in verschiedener Stellung des neugeschlossenen Ringes. Es wurde geprüft, ob sich sekundäre Py-Tetrahydro-isochinolone mit methylenaktiven Substituenten in 1-Stellung mit Carbonylverbindungen zu Hydrobenzo[a]chinolizinen cyclisieren lassen, da dieser Syntheseweg in der Alkaloidbiogenese (Ipecacuanha-, Protoberberin-alkaloide u. a.) eine Schlüsselstellung einnimmt (Herkunft der C₁-Einheit). Die experimentelle Überprüfung dieser Fragestellung ergab, daß 3,4-Dihydro-isochinolin und 6,7-Dimethoxy-3,4-dihydro-isochinolein infolge ihrer unterschiedlichen Basizität und elektrophilen Kraft am C-1 in verschiedener Weise mit Acetondicarbonsäure reagieren, während mit Aceton und Acetondicarbonsäure-ester analoge Verbindungen entstehen. Der Ringschluß mit Aldehyden gelingt bei ausreichender Nucleophilie im Substituenten am C-1 des Isochinolins innerhalb des physiologischen pH-Bereichs. Im alkalischen Milieu werden Ketolaktame erhalten, die in die entsprechenden Hexahydro-benzo-[a]chinolizidone-(3) überführt werden können.

Montag, 25. Oktober 1965

Hörsaal C

R. Neidlein, Marburg

Synthetische Untersuchungen mit Acyl-heterocumulenen und ihren Derivaten

Acyl- (I) bzw. Sulfonyl-heterocumulative (II) der allgemeinen Struktur
$$\begin{array}{c} \text{R}-\text{C}-\text{N}=\text{C}=\text{X} \quad \text{bzw.} \quad \text{R}-\text{SO}_2-\text{N}=\text{C}=\text{X} \quad (\text{X}=\text{S}, \text{O}, = \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$$

N-R') sind sehr reaktive Verbindungen. Acyl-senfole (I; X = S) bilden mit äquimolaren Mengen Chlor unter Addition an die $=\text{C}=\text{X}$ Doppelbindung N-Acyl-isothiocarbamylchloride, mit überschüssigem Chlor Acyl-isocyaniddichloride, mit methylenaktiven Verbindungen Additionsprodukte, beispielsweise mit Malonsäureestern α, α -Dicarbäthoxy-N-acyl-thioacetamide.

N-Acylcarbodiimide (I; X = $=\text{N}-\text{R}'$) werden aus Acylthioharnstoffen und Acylierungsmitteln in Gegenwart von Basen erhalten, N-Sulfonylcarbodiimide (II; X = $=\text{N}-\text{R}'$) aus Sulfonylisocyaniddichloriden und Alkyl- bzw. Arylammoniumsalzen. I und II reagieren mit zahlreichen Verbindungen wie Alkoholen, Aminen, Säuren, Hydrazinderivaten sowie Alkalisalzen CH-acider Verbindungen zu den entsprechenden Endprodukten.

Die Spaltung von N-Sulfonyldithiokohlensäureesterimiden mit Chlor führt zu N-Sulfonylisocyaniddichloriden, mit Sulfurylchlorid zu N-Sulfonyliminokohlensäurethioesterchloriden und mit Alkalisalzen methylenaktiver Verbindungen zu N-Sulfonylthioalkoxyderivaten der CH-aciden Substanzen; die Reaktivität der erhaltenen Verbindungen ist an zahlreichen Umsetzungen untersucht worden.

Acyl- und Sulfonylisocyanate (I, II; X = O) bilden mit Ketazinen bifunktionelle Vierringverbindungen.

Montag, 25. Oktober 1965

Hörsaal C

C. H. Brieskorn, Würzburg

Die Triterpenalkohole des Rosmarinblattes

Im Blatt von *Rosmarinus off. L.* haben wir schon früher Ursolsäure und Oleanolsäure nachgewiesen. Sie kommen in reichlicher Menge vor und werden hauptsächlich im Ätherextrakt der Droge angereichert. Das zur Vorextraktion dienende Hexan löst Substanzen heraus, deren Verhalten gegenüber Acetanhydrid-Schwefelsäure auf das Vorliegen weiterer Triterpene hinweist. Diese Verbindungen, deren Anteil im Rosmarinblatt nur sehr gering ist, haben wir als Hydroxytriterpenalkohole identifiziert und zwar als α -Amyrin, β -Amyrin, Betulin und das in der Natur damit erstmals aufgefundene epi- α -Amyrin. Die Eigenschaften des letztgenannten Triterpens werden beschrieben und seine Biosynthese diskutiert.

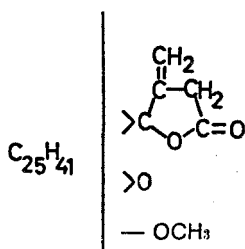
Montag, 25. Oktober 1965

Hörsaal C

Fr. R. Preuß und H. Orth, Freiburg im Breisgau

Ein Beitrag zur Struktur des Baccatins

Aus Petrolätherextrakt getrockneter Eibenwurzel konnten drei in der Eibe bisher noch nicht festgestellte Verbindungen A—D isoliert werden. Verbindung B erwies sich mit β -Sitosterin identisch. C stellt ein Artefakt dar, das oxydativ aus β -Sitosterin entsteht. Verbindung D ($C_{28}H_{48}O_4$ vom Fp. 161° ; 0,00002 %, bezogen auf trockene Droge) wurde noch nicht näher untersucht. Für Verbindung A ($C_{31}H_{48}O_4$ vom Fp. 219° ; 0,004 %, bezogen auf trockene Droge) wird Bezeichnung Baccatin vorgeschlagen. Aus dem Protonenresonanzspektrum



und der Zeiselbestimmung ergibt sich, daß es sich bei dieser Verbindung um ein Methoxytriterpen handelt, für welches auf Grund von Abbau- und Umbaureaktionen und der IR- und UV-spektroskopischen Analyse der Reaktionsprodukte nebenstehende Partialformel vorgeschlagen wird.

Montag, 25. Oktober 1965

Hörsaal C

J. Reisch, Münster

Der photochemische Zerfall von Pyrazolon-Derivaten

Die Instabilität von Arzneizubereitungen, welche Derivate des 4-Aminopyrazolin-(3)-on-(5) enthalten, ist seit langem bekannt. Nach der vorherrschenden Meinung sind Oxydationsvorgänge für ihre Zersetzung verantwortlich (1). Obgleich in den Pharmakopöen auch Lichtschutz bei der Aufbewahrung dieser Verbindungen vorgeschrieben ist, sind photochemische Prozesse als Ursache der chemischen Veränderungen bisher kaum berücksichtigt worden.

Bestrahlt man wäßrige, alkoholische, bzw. benzolische Lösungen von Amidopyrin, Aminoantipyrin, Metamizol u. a. Pyrazolon-Derivate mit einem Quecksilberhochdruckbrenner*, so entstehen verschiedene Reaktionsprodukte, deren Konstitution durch die Auswertung der IR- und NMR-Spektren und durch chemische Reaktionen abgeklärt werden konnten (2). Ein weitgehender photochemischer Zerfall tritt bereits innerhalb kurzer Zeit (ca. 30 bis 60 min.) unter Reaktionsbedingungen (Raumtemperatur, Tageslicht) ein, wie sie häufig bei der Darstellung von Arzneizubereitungen anzutreffen sind.

* Tauchlampe T Q 120 K

Quarzlampengesellschaft m.b.H. Hanau

(1) vgl. u. a. H. Böhme/H. Wojahn

Deutsches Arzneibuch 6. Ausgabe 3. Nachtrag, Kommentar, Wissenschaftl. Verlagsgesellschaft m.b.H., Stuttgart, Govi-Verlag G.m.b.H. Frankfurt/Main, 1959

(2) J. Reisch Z. Naturforschg. im Druck

Montag, 25. Oktober 1965

Hörsaal C

G. Rücker, Münster

Neue Inhaltsstoffe von Echinacea-Arten

Aus den luftgetrockneten unterirdischen Teilen von *Echinacea purpurea* Moench. wurden 10 Polyacetylenverbindungen isoliert. Es sind Alkine, Polyin-Alkohole, -Ketone und ein -Epoxid. Der Gesamtgehalt an Polyinen beträgt etwa 1 mg % (bezogen auf die luftgetrocknete Droge). Sieben dieser Substanzen kommen auch in den luftgetrockneten Wurzeln von *Echinacea angustifolia* D.C. vor. In den frischen Wurzeln liegen die Gehalte an Polyacetylenverbindungen höher. Auch in den frischen Blüten und übrigen Sproßteilen der untersuchten Pflanzen konnten einige der Polyine nachgewiesen werden. Die Handelsdroge (*Radix Echinaceae angustifoliae*) enthält nur wenige der Acetylenverbindungen in geringeren Mengen. Das Vorkommen dieser stark ungesättigten Substanzen, die bekanntlich bakteriostatische und fungistatische Eigenschaften besitzen können, dürfte für das Verständnis der therapeutischen Anwendung von Zubereitungen aus diesen Drogen nicht uninteressant sein.

Montag, 25. Oktober 1965

Hörsaal C

H. Linde, Frankfurt am Main

Zur Struktur des Acteins

Das Actein ist ein Glykosid, das von Corsano und Panizzi sowie Linde aus den Wurzeln von *Cimicifuga racemosa* isoliert worden ist. Der Zuckeranteil ist Xylose. Dem Aglukon Acetylacteol wurde von beiden Gruppen die Formel $C_{33}H_{48}O_7$ zuerteilt. Sie ist zu berichtigen. Massenspektrometrische Messungen ergaben $C_{32}H_{46}O_7$. Es handelt sich um ein tetracyclisches Triterpen, dessen Sauerstoffatome zugeordnet werden. Ferner wird die Struktur und Stereochemie des Ringes A aufgeklärt. Wie üblich steht am C-3 ein Hydroxyl; seine Lage ist β . Die Verknüpfung mit dem Ring B ist trans, wie aus Retropinakolinumlagerung und ORD hervorgeht. Das Molekül enthält einen Cyclopropanring (bewiesen durch NMR-Spektren), dessen Lage durch Abbau geklärt wird. Das Gerüst ist sicher tetracyclisch, wahrscheinlich vom Cycloartan-, vielleicht aber auch vom Dammarantyp (Massenspektren, ORD). Durch Abbaureaktionen wird die Lage der meisten Sauerstoffe und der Acetatgruppe geklärt.

Montag, 25. Oktober 1965

Hörsaal C

H. Kating, Marburg

Untersuchungen über den Stoffwechsel von Nikotinsäure und Nikotinsäureamid in Hefen

Das Wachstum von *Endomycopsis vernalis* wird durch 5×10^{-4} mMol/ml Nikotinsäureamid deutlich und durch 1×10^{-3} mMol dieser Verbindung in der Nährlösung vollständig gehemmt. Umpflanzkulturen zeigen, daß vornehmlich die Fettsynthese gestört ist. Bei der sog. Eiweißhefe — *Torulopsis utilis* — wird das Wachstum erst durch höhere Gaben von Nikotinsäureamid (4×10^{-2} mMol/ml) in der Nährlösung unterbunden. Nikotinsäure hingegen hemmt das Wachstum nicht. *Torulopsis* besitzt eine stark wirksame Nikotinsäureamid-desamidase mit einer fast gleichen Wirksamkeit im pH-Bereich von 5,0—10,0 mit einem nur schwachen Optimum beim pH-Wert 7,5.

Untersuchungen zur Biosynthese von Nikotinsäure bei *Endomycopsis vernalis* ergaben, daß sie nicht aus dem Tryptophan-Abbau stammt. Tryptophan wird durch normale Aufwuchskulturen, durch Zellsuspensionen und -Extrakte über Indolyl-3-brenztraubensäure fast ausschließlich zu β -(Indolyl-3)-milchsäure abgebaut. Diese Verbindung reichert sich im Kulturmedium stark an. —

Es werden andere Wege der Biosynthese von Nikotinsäure diskutiert.

Literatur:

Hardy, R. W. F., J. L. Gaylor u. C. A. Baumann, J. Nutrition **71**, 159—167 (1960).

Naguib, K., Arch. Mikrobiol. **32**, 207—218 (1959)

Sarma, D. S. R., S. Rajalakshmi u. P. S. Sarma, Enzymologia **24**, 148—154 (1962).

Montag, 25. Oktober 1965

Hörsaal C

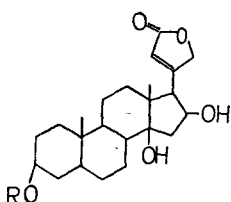
H.-W. Voigtländer, Darmstadt

Über Gitoxigenin-Rhamnoside

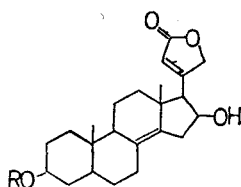
Gitoxigenin (Ia) wurde mit Triacetyl- α -L-Rhamnosylbromid glykosidiert und dann entacetyliert. Es entstanden nebeneinander: Das gewünschte Glykosid Ib, die Anhydroglykoside IIb und IIIb und als veränderte Genine IIa, IIIa, und IV.

IIa ist das in der Reihe der Digitalisanhydrogenine fehlende 14-Monoanhydrogitoxigenin. Es hat die Doppelbindung zwischen C₈ und C₁₄ und entspricht den α -Formen des 14-Anhydrodigitoxigenins bzw. -digoxigenins. In dem von Reichstein und Mitarbeitern beschriebenen 14-Anhydrogitoxigenin-3, 16-diacetat wurde die Doppelbindung zwischen C₁₄ und C₁₅ (= β -Form) erkannt V.

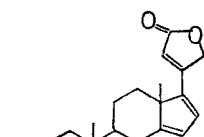
Letzteres ist u. E. nur bei verschlossener C₁₆ Gruppierung beständig. Bei freiem Hydroxyl führt die β -Anhydrierung von C₁₄ aus sofort zu IIIa.



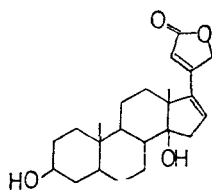
Ia: R = H
Ib: R = Rh



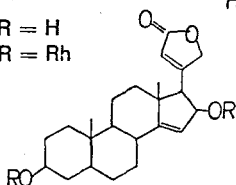
IIa: R = H
IIb: R = Rh



IIIa: R = H
IIIb: R = Rh



IV:



V: R = CH₃CO—

Montag, 25. Oktober 1965

Hörsaal D

H. Thies, München

Umsetzungen von α -Aminonitrilen mit isomeren Butylmagnesiumhalogeniden

α -Aminonitrile vermögen mit GRIGNARD-Verbindungen in sehr verschiedenartiger Weise zu reagieren. Die Eigenarten dieser Reaktionsverläufe und ihre Abhängigkeit von der Konstitution der Reaktionspartner werden an Hand der Umsetzungen von α -Piperidinonitrilen mit isomeren Butylmagnesiumhalogeniden aufgezeigt.

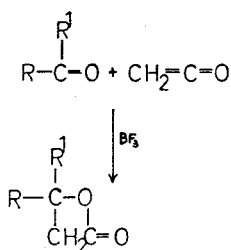
Montag, 25. Oktober 1965

Hörsaal D

E. Mundlos, Frankfurt/Main-Höchst

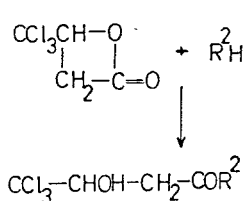
Über die Umsetzung von Chloral mit Keten

Aldehyde und Ketone, die in α -Stellung zur Carbonylgruppe Halogenatome besitzen, setzen sich mit Keten in Gegenwart von Friedel-Crafts-Katalysatoren zu bemerkenswert stabilen β -Lactonen um.



R	R ¹
CH ₂ Cl	CH ₃
CHCl ₂	CH ₃
CF ₃	CH ₃
CCl ₃	H
C ₃ H ₈ Cl	H
CHBr ₂	H
CH ₂ Cl	CH ₂ Cl

Von diesen wurde insbesondere das aus Chloral und Keten erhaltliche β -Lacton näher untersucht. Es reagiert mit hydroxyl- und aminogruppenhaltigen Verbindungen einheitlich zu Derivaten der γ -Trichlor- β -hydroxybuttersäure.



R²: OH, OCH₃, OC₆H₅;
NH₂, NHC₆H₅;
NHC₆H₄NO₂(m)
NHC₆H₃Cl₂(m, p)

Die pharmakologischen Eigenschaften der erhaltenen Produkte wurden geprüft.

Montag, 25. Oktober 1965

Hörsaal D

H. J. Roth, Braunschweig

Ringschluß von Mannichbasen zu Hydrochinolin- und Hydroisochinolin-Derivaten

Mannichbasen aus Anilin, Benzaldehyd und cycloaliphatischen Ketonen, die durch katalytische Anlagerung von Cyclopentanone bis Cyclooctanon an Benzylidenanilin zugänglich sind, lassen sich zu 2,3,4-trisubstituierten 2,3-Dihydrochinolinen kondensieren. Durch Zusatz von überschüssigem Aldimin tritt Aromatisierung zu substituierten Chinolinderivaten ein. Ausbeuten an Chinolinen und Ringgrößen der eingesetzten cycloaliphatischen Mannichbasen verhalten sich umgekehrt proportional.

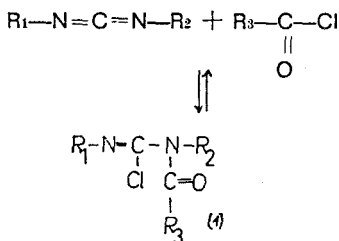
Die Kondensation cycloaliphatischer Ketone mit Formaldehyd und primären Aminen im Molverhältnis 2:2:1 führt bevorzugt zu Spiro[10-hydroxy-dekahydroisochinolin-4,1'-cyclanon-2']. An der Reaktion ist eine doppelte Aminomethylierung und eine Aldolkondensation beteiligt. Der Piperidinring der so erhaltenen Dekahydroisochinoline neigt zur Aufspaltung nach Art einer Retroaldolreaktion.

Montag, 25. Oktober 1965
Hörsaal D

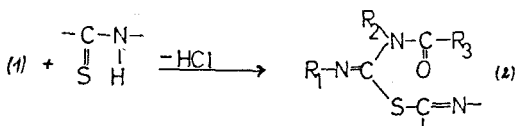
K. Hartke, Marburg

Nucleophile Additionsreaktionen an acylierten Carbodiimiden

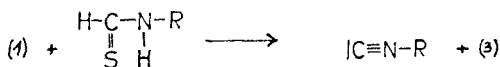
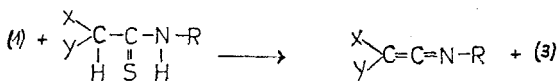
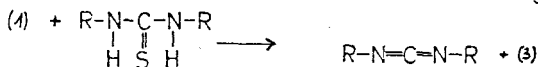
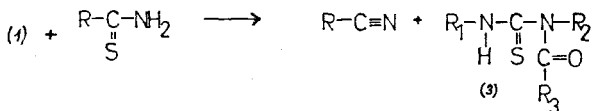
Carbodiimide reagieren mit Säurehalogeniden zu Acylchloroformamidinen (1),

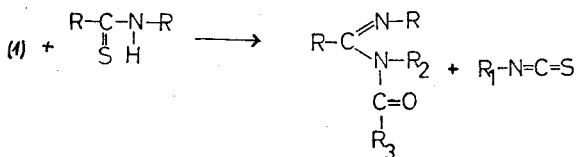
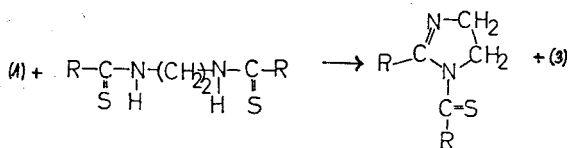
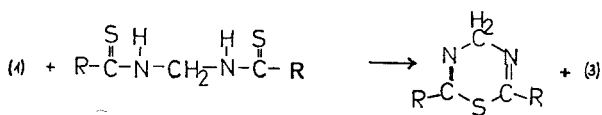


die eine hohe Reaktivität gegenüber nucleophilen Reagentien zeigen. So entsteht z. B. mit Thioamid-Gruppen in Gegenwart von Triäthylamin bei Zimmertemperatur ein Additionsprodukt (2),



das sich entsprechend den Substituenten des Thioamids unter Zerfall in verschiedenartige Folgeprodukte zu stabilisieren vermag, wie die nachfolgende Übersicht zeigt:





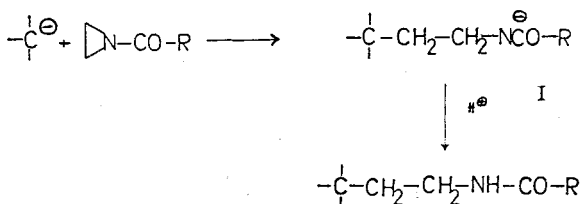
Eine Vielzahl weiterer nucleophiler Verbindungen addiert sich unter ähnlich milden Reaktionsbedingungen an acylierte Carbodiimide.

Montag, 25. Oktober 1965
Hörsaal D

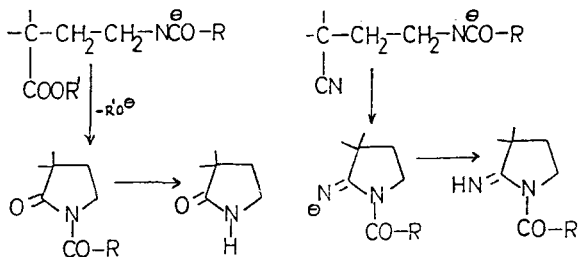
H. Stamm, Marburg

Aminoäthylisierung mit Aziridinen

Während einfache Aziridinbasen Ringspaltung durch nucleophilen Angriff nur unter Mitwirkung einer Säure erleiden, ist eine Mitwirkung von Säuren bei der analogen Reaktion von 1-Acyl-aziridinen nicht erforderlich. Dadurch werden Ringspaltungen mit beliebig starken Kohlenstoffbasen möglich:



Mit Hilfe dieser neuen Methode lassen sich also Acyl-aminoäthylgruppen in einer Stufe einführen. Sind nucleophil angreifbare Gruppen, wie Nitril- oder Estergruppen, in den verwendeten Kohlenstoffbasen vorhanden, so kann das primär entstehende Acylamid-Anion I sich intramolekular an diese Gruppen addieren, wodurch Pyrrolidon- oder Iminopyrrolidin-Verbindungen entstehen:



Montag, 25. Oktober 1965

Hörsaal D

A. Kreutzberger, Münster

Amidinkondensationen in der Arzneistoffsynthese

Durch ihre zahlreichen pharmakologischen Effekte haben Amidinderivate schon frühzeitig Eingang in die Therapie gefunden. Heute sind Amidinderivate als orale Antidiabetika, Antihypertonika, Tuberkulostatika, Lokalanästhetika, Antimalariamittel und ferner infolge ihrer trypanoziden und zytostatischen Wirkung nicht mehr aus dem Arzneischatz hinwegzudenken. Auffallend ist jedoch die Tatsache, daß die einfachsten Amidinstrukturen, wie Formamidin und Guanidin, wegen des Dominierens toxischer Erscheinungen nicht therapeutisch eingesetzt werden können. Doch lassen sich auch hier die toxischen Wirkungen durch Ringschluß weitgehend ausschließen. Mit derselben Zielsetzung sind nunmehr Ringschlußkondensationen an Hydrazin-1,2-dicarbonamidin durchgeführt worden, die unter Verwendung von β -Dicarbonylverbindungen bei Zimmertemperatur in alkalischem Medium zu 2,2'-Hydrazopyrimidinen, mit Benzoinen bei erhöhter Temperatur zu 2,2'-Azoimidazolen und mit β -Diketonen in siedendem Reaktionsmedium zu Triazolopyrimidinen geführt haben.

Dienstag, 26. Oktober 1965

Hörsaal C

H. Oelschläger, Frankfurt am Main

Mechanismus der polarographischen Reduktion des Diazepams (Valium® „Roche“)

Das Psychopharmakon Diazepam (I) läßt sich sowohl in seinen galenischen Zubereitungen als auch in biologischen Flüssigkeiten durch Gleichstrompolarographie bestimmen (Oelschläger, Volke und Kurek 1964). Der auftretende Strom ist diffusionsbedingt, der polarographischen Stufe liegt ein Verbrauch von 2 Elektronen und 2 Protonen zugrunde. Der experimentelle Beweis dafür, daß der Verbrauch von 2 Elektronen auf die Reduktion der N=C-Doppelbindung (4,5) des Diazepinringes zurückzuführen ist, stand aus. Er wurde jetzt dadurch erbracht, daß mehrere 1,4-Benzodiazepine synthetisiert und hinsichtlich ihres polarographischen Verhaltens untersucht wurden:

1. 7-Chlor-1,2,4,5-tetrahydro-1-methyl-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2-on (II), erhalten durch katalytische Hydrierung von I, erwies sich als polarographisch inaktiv.
2. Bei der Makroreduktion von I unter polarographie-ähnlichen Bedingungen an gerührten Hg-Elektroden bei konstantem Potential entstand in guter Ausbeute II.
3. 7-Chlor-1,2-dihydro-1-methyl-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin (III), das im Siebenring keine methylierte Säureamidgruppe enthält, verbrauchte über den gesamten pH-Bereich 2 Elektronen und 2 Protonen. Sein Halbstufenpotential war dem des Diazepams sehr ähnlich.
4. 7-Chlor-1,2,4,5-tetrahydro-1-methyl-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin, gewonnen durch kat. Hydrierung von III bzw. durch LiAlH₄-Reduktion von I, war ebenfalls polarographisch inaktiv.

Durch die skizzierten vergleichenden Untersuchungen ist eindeutig bewiesen, daß die polarographisch aktive Gruppe des Diazepams die N=C-Doppelbindung (4,5) ist und nicht die Säureamidgruppe oder die C-Cl-Bindung.

Dienstag, 26. Oktober 1965

Hörsaal C

F. Feltkamp, Tübingen

Die Stereochemie von Nitrocyclohexanen

Das stereochemische Verhalten der Nitrogruppe am Cyclohexanring war bisher unbekannt. Es wurden daher eine Reihe geeigneter Nitrocyclohexane synthetisiert und zur Ermittlung der freien konformativen Energie Untersuchungen mit Hilfe der Kernresonanzspektroskopie durchgeführt.

Die Bestimmung der Konformationsgleichgewichte wurde am Nitrocyclohexan und am cis-4-Methyl-nitrocyclohexan vorgenommen. Als konformativ fixierte Bezugssubstanzen wurden cis- und trans-4-tert.-Butyl-nitrocyclohexan verwendet. Es wurden alle bisher bekannten Methoden der kernresonanzspektroskopischen Konformationsanalyse angewendet: Bestimmung der chemischen Verschiebung, der Bandenbreite und der Kopplungskonstanten sowie Tieftemperaturmessungen. Alle Untersuchungen wurden bei 60 und bei 100 MHz durchgeführt. Die Ergebnisse der Messung der chemischen Verschiebung konnten nicht zu einer Konformationsanalyse herangezogen werden. Alle anderen Methoden lieferten mit guter Übereinstimmung eine freie konformative Energie der Nitrogruppe von $1,2 \pm 0,1$ kcal/Mol.

Diese Größe wurde bei der Konformationsanalyse der vier Nitromenthane, der vier Carvonitromenthane und fünf der sechs möglichen 1,4-Dinitrodekane verwendet.

Dienstag, 26. Oktober 1965
Hörsaal C

H. Jork, Saarbrücken

Direkte spektralphotometrische Auswertung dc-getrennter Arzneimittelgemische

Ausgehend von einigen dünn-schicht-chromatographisch getrennten Substanzgemischen aus dem Bereich der Toxikologie und Pharmazie wird gezeigt, wie sich die einzelnen Verbindungen direkt im Chromatogramm spektroskopisch charakterisieren lassen. Derartige substanzspezifische Kurven können im sichtbaren Gebiet und im ultravioletten Spektralbereich aufgenommen werden. Benutzt wird der neu entwickelte Dünn-schicht-Chromatogrammansatz zum Spektralphotometer PMQ II. Die erhaltenen Elektronenbandenspektren dienen u. a. dem zerstörungsfreien Nachweis von Verbindungen direkt auf der Sorptionsschicht, der Identitätsbestimmung von Substanzen durch Vergleich der Remissions- mit den Transmissionsspektren sowie der quantitativen Auswertung von Dünn-schicht-Chromatogrammen.

Als besondere Vorteile dieser Methode wären zu nennen: 1. Zur Aufstellung eines Spektrums brauchen die Substanzen nicht mehr aus dem Chromatogramm ausgeschabt und eluiert zu werden. Dadurch ergeben sich weniger Fehlermöglichkeiten z. B. bei der quantitativen Bestimmung. 2. Während bisher ganze Chromatogrammbänder zur Aufstellung einer Absorptionskurve benötigt wurden, genügt bei diesen Remissionsmessungen bereits ein Fleck. 1 bis 2 μg liefern ein Spektrum, zu dem bei normalen Küvettenmessungen die zehn- bis dreißigfache Menge vorgelegt werden muß. 3. Bei serienmäßig angesetzten Versuchsreihen lassen sich mehrere dieser Tests auf einer DC-Platte nebeneinander auswerten. Statt des LAMBERT-BEERSchen Gesetzes wird bei derartigen Untersuchungen die KUBELKA-MUNK-Funktion verwandt, da letztere im Hauptmeßbereich zu Eichgeraden führt. Andere Beziehungen zwischen der Remission und der aufgetragenen Menge liefern abweichende Kurven.

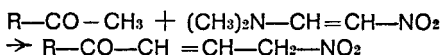
Dienstag, 26. Oktober 1965

Hörsaal C

Th. Severin, München

Nitrovinylieung

Ketone mit α -ständiger Methyl- oder Methylen-Gruppe lassen sich mit 1-Nitro-2-dimethylamino-äthylen zu Nitro-acyl-propenen umsetzen.



Durch Reduktion dieser Nitroketone kann man sowohl Pyrrole als auch Nitrobutadiene darstellen. Mit Diazomethan erhält man Nitronester, die beim Erhitzen in Oxime übergehen.

Analog reagieren auch andere CH-acide Verbindungen mit Nitro-dimethylamino-äthylen. Durch Anwendung des Vinylologie-Prinzips lassen sich Nitroaromaten darstellen.

Dienstag, 26. Oktober 1965

Hörsaal C

R. Haller, Freiburg i. Br.

Zur Stereochemie der Reduktion von Piperidondicarbonsäureestern

Bei der Reduktion 2,6-disubstituierter Piperidondicarbonsäureester mit Alkaliborhydriden entsteht ein Gemisch zweier epimerer Alkohole. Die Zusammensetzung dieses Gemisches wird durch IR-Spektroskopie, Konfiguration und Konformation der cyclischen Ketone und Alkohole durch Kernresonanzspektroskopie festgestellt. Das entstehende Epimerenverhältnis ist von den Reaktionsbedingungen, vor allem vom Lösungsmittel, abhängig. In wasserfreien Lösungsmitteln entstehen vorwiegend die Epimeren mit axialer Stellung der Hydroxylgruppe, während in wasserhaltigen die Epimeren mit äquatorialer Hydroxylgruppe bevorzugt gebildet werden. Die Reduktion analoger Verbindungen, in welchen der Ringstickstoff durch Schwefel oder Sauerstoff ersetzt ist, verläuft ähnlich. Maßgebend für den Reaktionsverlauf ist die Anwesenheit der Alkoxycarbonylgruppen in Nachbarstellung zur Ketogruppe.

Dienstag, 26. Oktober 1965

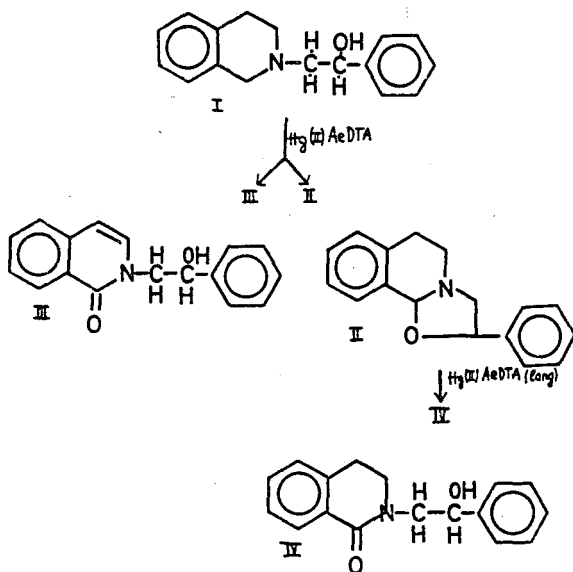
Hörsaal C

H. Möhrle, Tübingen

Mögliche Zwischenprodukte bei der Dehydrierung von Hydroxyaminen

Bei der Quecksilber(II)-äthylendiamintetraacetat-Dehydrierung von β - und γ -Hydroxyaminen entstehen unter bestimmten sterischen Voraussetzungen Hydroxylactame. Für den Mechanismus ist die Folge: Aminoalkohol \rightarrow Imoniumverbindung \rightarrow Oxa-Ringverbindung (unter intramolekularer Substitution) \rightarrow Dehydro-Oxa-Ringverbindung \rightarrow Hydroxylactam vorgeschlagen worden.

Bisher war es nur im Fall offenkettiger Verbindungen gelungen, die postulierten Carbonium-Imoniumverbindungen indirekt durch die Hydrolyseprodukte nachzuweisen. Bei N-heterocyclischen Aminoalkoholen werden diese Stufen sehr rasch durchlaufen. Um die Imoniumverbindung bzw. das Oxazolidin hier abzufangen, wurden Tetrahydroisochinolinderivate eingesetzt, bei denen die Oxazolidinbildung mit einer erhöhten Ringspannung verbunden ist.



Bei der Hg(II)-ÄDTA-Dehydrierung unter üblichen Bedingungen wurden in der Hauptsache das Oxazolidin II und in geringen Mengen das Isocarbostyrylderivat III isoliert. Durch extrem lange Dehydrierung liefert das Oxazolidin II schließlich das 3,4-Dihydro-isocarbostyrylderivat IV.

Beim entsprechenden Propanolderivat ist die Bildung der Oxa-Ring-Verbindung bereits wieder erleichtert, weshalb hier mehr Neutralphase, bestehend aus dem 3,4-Dihydro-isocarbostyrylderivat und nur wenig Tetrahydro-1,3-oxazin entsteht. Vergleichende Untersuchungen der Dehydrierungsgeschwindigkeiten am Oxazolidin II mit Hg(II)-ÄDTA und Quecksilber(II)-acetat ergaben die deutliche Überlegenheit von Hg(II)-ÄDTA.

Im Hinblick auf den Reaktionsmechanismus war noch von Interesse, ob die Möglichkeit der Wanderung einer Imoniumdoppelbindung über den Stickstoff hinweg gegeben ist. Dies wurde an einem Benzyl-dehydropiperidinderivat untersucht, wo bei einer entsprechenden Isomerisierung eine energetisch günstigere Lage durch Konjugation der Imoniumstruktur mit dem Aromaten eintreten könnte. Durch Versuche war diese Alternative aber auszuschließen.

Dienstag, 26. Oktober 1965

Hörsaal C

H. Auterhoff, Tübingen

Die Konstitution des sogenannten Dehydrohalorubremetins

Werden Rubremetiniumsalze in wäßrig-aethanolischer Lösung mit Natronlauge erwärmt, so fällt in 70 proz. Ausbeute eine gelbbraune Substanz an, die Dehydrohalorubremetin genannt wird. Kristallisiert man diese aus Dioxan/Aethanol, so fällt in 30 proz. Ausbeute eine optisch aktive Substanz (I) an. Die Mutterlauge enthält ein optisch inaktives Produkt (II).

Das NMR-Spektrum von I zeigt im Bereich von 2,98 bis 4,46 τ acht Protonen an, das von Rubremetiniumchlorid nur fünf. Hydriert man I, so verschwinden drei Protonenbanden. Dieses Verhalten ist damit zu deuten, daß die Bildung von I aus Rubremetiniumchlorid einem Hofmann-Abbau entspricht. Da I optisch aktiv ist, muß das asymmetrische C-Atom des Rubremetiniumchlorids erhalten geblieben und die Spaltung der C-N-Bindung in demjenigen Ring des Chinolizidinkernes eingetreten sein, der nicht die Aethylseitenkette trägt.

Bei der Hydrierung von I erhält man primär ein optisch aktives Produkt, das leicht inaktiv wird und sich in eine Substanz mit rubremetiniumähnlichem UV-Spektrum verwandelt. Die entsprechenden Reaktionen werden formuliert.

Auch II entsteht durch einen Hofmann-Abbau bzw. durch Alterung von I, die Spaltung der C-N-Bindung muß daher an der gleichen Stelle des Moleküls wie bei I eingetreten sein.

Dienstag, 26. Oktober 1965

Hörsaal C

E. Mutschler und U. Wollert, Mainz

Über die Synthese und Herzwirksamkeit von Bisguanylhydrazonen der Diacetyldiphenyl- und der Diacetyldiphenyläther-Reihe

Bisguanylhydrazone verschiedener Steroide haben sich als herzoglycosidartig wirksam erwiesen. Theoretische Überlegungen zum Problem der Struktur-Wirkungs-Beziehungen dieser Substanzklasse führten in unserem Arbeitskreis (Kuschinsky und Mit.) zur Synthese von Bisguanylhydrazonen aliphatischer und aromatischer Diketone. Als gut wirksam wurden Bisguanylhydrazone von 3,3'-disubstituierten 4,4'-Diacetyldiphenylen und 3,3'-disubstituierten 4,4'-Diacetyldiphenyläthern gefunden. Die Substanzen der ersten Gruppe können ausgehend von den entsprechenden 3,3'-disubstituierten Benzidinen durch Diazotierung, Reduktion, Acetylierung der erhaltenen Kohlenwasserstoffe und Umsetzung mit Aminoguanidin synthetisiert werden. Die Substanzen der zweiten Gruppe werden erhalten durch Verätherung von in 3-Stellung substituierten Phenolen mit Halogenbenzolen, Acetylierung der Diphenyläther und Umsetzung mit Aminoguanidin. Die synthetisierten Substanzen wurden im Vergleich mit Digitoxigenin und Strophanthin mit folgenden pharmakologischen Methoden untersucht: Wirkung auf den isolierten Herzmuskel verschiedener Spezies, Bestimmung des Calciumstoffwechsels und des Natrium- und Kalium-Gehaltes der Herzmuskulatur von Meerschweinchen, Einfluß auf die Ionenpumpen der Erythrozytenmembran. Die Untersuchungen ergaben, daß auch diese Bisguanylhydrazone, die kein Steroidgerüst enthalten, in sämtlichen Versuchen herzoglycosidartig wirken.

Dienstag, 26. Oktober 1965

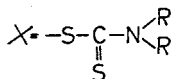
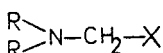
Hörsaal C

H. Schönenberger, München

Zusammenhänge zwischen Struktur und Wirkung aminomethylierender Cytostatica

Aminomethylierende Stoffe zeigen bakteriostatische, fungistatische und carcinostatische Eigenschaften. Die Zusammenhänge zwischen Struktur und cytostatischer Wirkung werden am Beispiel des folgenden Verbindungstyps behandelt.

R = Alkyl, Aryl, Acyl



Die untersuchten homologen Verbindungen zeigen in vitro nur geringe Wirkungsunterschiede. Ihre cytostatischen Eigenschaften werden durch Zerfallsprodukte hervorgerufen.

Der Anteil dieser Stoffe am Wirkungsgeschehen und die Bedeutung der Stabilität der aminomethylierenden Cytostatica für die „in vivo“-Wirkung wird diskutiert.

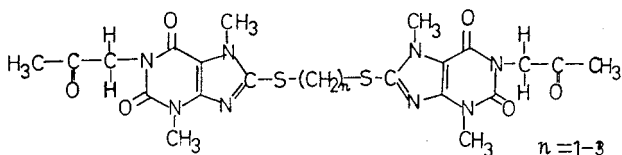
Dienstag, 26. Oktober 1965

Hörsaal C

G. Gräfe, Freiburg

Struktur von Mannichbasen bei 8-substituierten 1-Azetonyltheobrominen.

1-Azetonyltheobromin sowie seine in 8-Stellung durch Halogen oder Mercaptogruppen substituierten Derivate und Bis-Azetonyltheobromine der allgemeinen Formel:



sind unter bestimmten Bedingungen der Mannichreaktion zugänglich. Da der Azetonylrest acide Wasserstoffe in der Methyl- und Methylengruppe besitzt, ist die Bildung von zwei isomeren Verbindungen möglich.

Am Beispiel der Kondensation von 1-Azetonyl-8-bromtheobromin mit Formaldehyd und Piperidinhydrochlorid und Synthese des 1-Piperidino-4-bromtheobrominylbutanon-(3) wird bewiesen, daß die Mannichkondensation an der Methylgruppe angreift. Der Strukturbeweis gilt gleichermaßen für alle bisher auf diese Weise aus Mono- und Bis-Azetonyltheobrominen dargestellten Mannichbasen.

Dienstag, 26. Oktober 1965

Hörsaal C

K.-H. Beyer, Berlin

Zur Analytik von Benzodiazepinderivaten

Um die therapeutisch angewandten Benzodiazepinderivate Chlordiazepoxyd = 7-Chlor-2-methylamino-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-4-oxyd (Librium[®]) (I), Oxazepam = 7-Chlor-1,3-dihydro-3-hydroxy-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on (Adumbran[®]) (II), 7-Chlor-1,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on (Valium[®]) (III) und 1,3-Dihydro-7-nitro-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on (Mogadan[®]) (IV) in biologischem Material nachweisen und differenzieren zu können, wurden zunächst vergleichende papierchromatographische, dünnschichtchromatographische, spektrophotometrische und infrarotspektrographische Untersuchungen mit den Reinsubstanzen durchgeführt. Da Bäumler und Rippstein (*Helvetica Chimica Acta* **44**, 7:2208 (1961) sowie Pribilla (*Arzneimittelforschung* **14**, 723—33 (1964) bei der Aufarbeitung biologischen Untersuchungsmaterials, das I enthielt, 2-Amino-5-chlor-benzophenon (V) als Spaltprodukt ermittelt hatten, wurden nach einer von den zuerst genannten Autoren angegebenen Methode analoge Verbindungen von II, III und IV hergestellt und wie V in die Untersuchungen von I bis IV einbezogen.

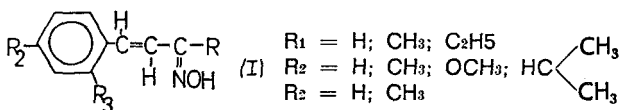
Dienstag, 26. Oktober 1965

Hörsaal C

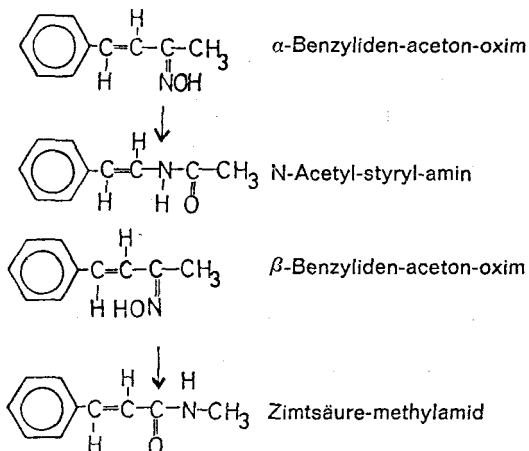
B. Unterhalt, Marburg

Beitrag zur Analytik ungesättigter Aldoxime und Ketoxime

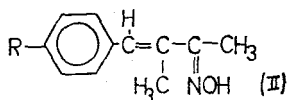
Oxime der allgemeinen Formel (I) können qualitativ und prä-



parativ durch Dünnschichtchromatographie in ihre geometrischen Isomeren zerlegt werden, die bei der Beckmann-Umlagerung folgende Produkte liefern: beispielsweise



Die α -Isomeren besitzen unter den Versuchsbedingungen den größeren RF-Wert, zeigen im UV-Spektrum ein Maximum, das gegenüber der β -Form um 5–10 m μ nach dem Kurzwelligen hin verschoben ist, und lassen im IR-Spektrum eine assoziierte Ott-Valenzschwingungsbande erkennen, die bei höheren Wellenzahlen liegt als die der β -Form. Die Untersuchungen wurden u. a. auf Mannichbasen des Benzyliden-aceton-oxims ausgedehnt und das Verhalten dieser Isomeren mit dem der oben beschriebenen verglichen. Schließlich erwiesen sich Oxime der Formel (II) als einheitlich und unterlagen einer unvermuteten Spaltung, deren Mechanismus geklärt werden konnte.



Dienstag, 26. Oktober 1965

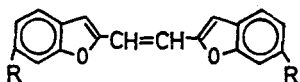
Hörsaal C

P. Nickel, Erlangen

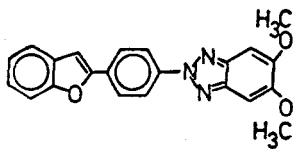
Über Fluoreszenz und Eignung als Sekundärszintillatoren einiger neuer heterocyclischer Verbindungen

Bei der Aufklärung biochemischer Prozesse spielen radioaktiv markierte Verbindungen eine hervorragende Rolle, vor allem ^{14}C - und ^3H -markierte Verbindungen. Zur Bestimmung der Radioaktivität dieser nur sehr schwachen Strahler eignet sich, vor allem bei Serienanalysen, die Flüssigszintillationsmessung. Bei dieser Methode erzeugt jeder radioaktive Zerfall einer gelösten oder suspendierten, radioaktiv markierten Substanz über fluoreszenzfähige Substanzen (Primär- und Sekundärszintillatoren) einen Lichtblitz, der von hochempfindlichen Sekundärelektronenvervielfachern (SEV) registriert wird. An die verwendeten fluoreszierenden Substanzen sind besondere Anforderungen zu stellen.

Ausgehend vom gut fluoreszierenden 2-Phenyl-thionaphthen-1,1-dioxid als Modellschubstanz wurde eine Vielzahl fluoreszierender heterocyclischer Substanzen hergestellt. Einige wurden als langwellig fluoreszierende Sekundärszintillatoren in Verbindung mit dem allgemein üblichen, kurzwellig fluoreszierenden Primärszintillator 2,5-Diphenyl-oxazol (PPO) bei Szintillationsmessungen ^{14}C - und ^3H -markierter Verbindungen ausprobiert. Geeignet waren u. a.



$\text{R} = -\text{H}, -\text{OCH}_3$



Dienstag, 26. Oktober 1965

Hörsaal C

H. Hoffmann, Frankfurt

Polarographische Bestimmung tertiärer Amine

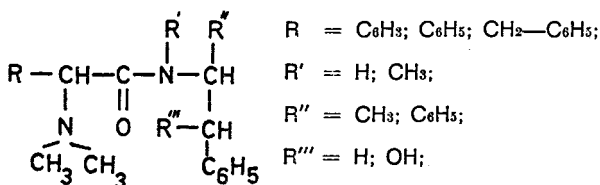
Aminoxide werden an der Quecksilbertropfenelektrode unter Verbrauch von zwei Elektronen reduziert. Der entstehende Strom ist diffusionsbedingt und innerhalb bestimmter Grenzen eine lineare Funktion der Konzentration. Durch vollständig verlaufende Oxydation und nach restloser Beseitigung des Oxydationsmittels lassen sich tertiäre Amine als N-Oxide bequem polarographisch quantitativ bestimmen. Die mittlere Erfassungsgrenze liegt bei ein bis zwei Milligramm, die Genauigkeit beträgt $\pm 3\%$. Als Oxydationsmittel wurde Wasserstoffperoxid verwendet, dessen Überschuß durch Katalase zersetzt wurde. Der Einfluß verschiedener Lösungsmittel und galenischer Hilfsstoffe auf den Verlauf der Oxydation und die anschließende Reduktion an der Quecksilbertropfenelektrode wurde untersucht.

Dienstag, 26. Oktober 1965
Hörsaal C

R. Brinkmann, München

Über den Mechanismus bei der Trennung stereoisomerer Aminoacyl-ephedrine durch Craig-Verteilung

Es wurde eine größere Zahl sterisch einheitlicher Verbindungen der folgenden Formel synthetisiert:



Diese Verbindungen dienen zum Studium von Arzneistoff-Rezeptor-Wechselbeziehungen auf dem Gebiet der Lokalanästhetika. Die Reindarstellung dieser Stoffe aus den Stereoisomerengemischen erfolgte mit Hilfe der Craig-Verteilung. Es wurde gefunden, daß die Unterschiede im Verteilungsverhalten der Diastereomeren auf verschieden starken Wechselbeziehungen zwischen den Hydroxyl-, Carbonyl- und Aminogruppen beruhen. Aufgrund von IR-Spektren, Dissoziationskonstanten und Verteilungskoeffizienten werden diese Beziehungen beschrieben und es werden 2 Vorzugskonformationen diskutiert, die sich daraus ableiten.

Große Trenneffekte werden dann beobachtet, wenn die Ausbildung dieser Konformeren nicht durch sterische Einflüsse verhindert wird.

Dienstag, 26. Oktober 1965

Hörsaal D

H. Janecke, Frankfurt a. M.

Über das Vorkommen von 2 neuartigen Phospholipiden im Wollfett

Die 2 neuartigen, einheitlichen Phospholipide aus Wollfett können als Phospho-inosito-glyzero-lipide (Ph I mit MG etwa 5050; Ph II mit MG etwa 7100) bezeichnet werden. Sie besitzen folgende Zusammensetzung:

Ph I: 1 Mol Glycerin, 2 Mol Inosit, 2 Mol Phosphorsäure, einen Peptidanteil mit 7 verschiedenen Aminosäuren (insgesamt 8 Mol); N-terminal: Alanin, C-terminal: Serin. Glycerin und Inosit sind mit folgenden Fettsäuren verestert: Cerotinsäure, Lignocerinsäure, Stearinsäure, Palmitinsäure und 12-Hydroxystearinsäure.

Ph II: 2 Mol Glycerin, 2 Mol Inosit, 3 Mol Phosphorsäure, einen Peptidanteil mit 8 verschiedenen Aminosäuren (insgesamt 16 Mol); N-terminal: Alanin, C-terminal: Serin. Glycerin und Inosit sind mit folgenden Fettsäuren verestert: Cerotinsäure, Lignocerinsäure und 12-Hydroxystearinsäure. Cholesterin liegt (wahrscheinlich) über Phosphorsäure gebunden vor. Die Verbindungen besitzen galenisches Interesse; sie sind an der Wasseraufnahmefähigkeit des Wollfettes beteiligt; eine 1%ige Lösung von Ph I oder Ph II nahm jeweils 36 % Wasser auf.

Dienstag, 26. Oktober 1965

Hörsaal D

C. Führer, Frankfurt

Untersuchungen zum Deckeln von Tabletten

Eine der häufigsten und wohl gefürchtetsten Störungen, die beim Tablettieren auftreten können, ist eine Erscheinung, die im allgemeinen als „Deckeln“ bezeichnet wird. Es handelt sich dabei um einen Vorgang, der dadurch charakterisiert ist, daß nach dem Ausstoßen der fertigen Tablette aus der Maschine sich die Tablette scheibenförmig zerlegt. Untersuchungen zur Energiebilanz bei der Tablettierung mit Hilfe der Beobachtung des Druckverlaufs an den Stempelwerkzeugen zeigten, daß gerade die Substanzen, bei denen diese Erscheinung auftritt, die auf sie während der Kompression übertragene mechanische Energie außerordentlich rasch wieder abgeben. Gleichzeitig konnte beobachtet werden, daß offensichtlich die unter der plastischen Verformung des Tablettiergutes während der Kompression auftretenden Zustände bei diesen Substanzen sehr instabil sind und gleichsam zu einem Zerspringen des gebildeten Preßlings während der Entspannungsphase führen.

Dienstag, 26. Oktober 1965

Hörsaal D

H. Vogt und R. Dillmann, Karlsruhe

Über die kritische Mizellkonzentration in Lösungen nicht-ionogener Tenside

Es wird über Messungen der kritischen Mizellkonzentration in Lösungen einiger Polyäthylenglykolsorbitanfettsäureester vom Tween-Typ berichtet und der Einfluß verschiedener Lösungsmittel auf die kritische Mizellkonzentration untersucht. Als Lösungsmittel wurden homologe aliphatische Diole sowie Dimethylsulfoxid verwendet, zum Vergleich wurden wäßrige Lösungen der entsprechenden Tenside herangezogen. Es wurde gefunden, daß bei Verwendung von Dimethylsulfoxid als Lösungsmittel die Werte für die kritische Mizellkonzentration der untersuchten Tenside höher liegen als bei wäßrigen Lösungen. Bei den als Lösungsmittel verwendeten aliphatischen Diolen verschiebt sich mit steigender Anzahl der C-Atome derselben die kritische Mizellkonzentration der geprüften Tenside zu höheren Werten hin; sie folgt damit dem Anstieg der Viskosität dieser Diole. Infolge der nur geringen Unterschiede in dem Verhältnis von hydrophilem zu lipophilem Anteil der untersuchten Tenside zueinander wurde die Beeinflussung der kritischen Mizellkonzentration durch den Wechsel der Lösungsmittel besonders deutlich.

Dienstag, 26. Oktober 1965

Hörsaal D

F. Gstirner, Bonn

Untersuchungen an Vaseline

Von einer Vaseline für die pharmazeutische Praxis werden bei entsprechender Viskosität ein geringes strukturviskoses Verhalten, eine niedrige Ölzahl und eine entsprechende Zügigkeit verlangt. Diese Eigenschaften werden durch das Zusammenwirken der einzelnen Komponenten der Vaseline mehr oder weniger bedingt, wie feste und flüssige Phase, Hart- und Weichparaffine, n-Paraffine und hochschmelzende Isoparaffine, verzweigte Kettenparaffine und Ringparaffine. Durch quantitative Bestimmung dieser Komponenten von 25 Handelsvaselinen ließ sich zeigen, daß die Qualität einer Vaseline vorzüglich durch den Gehalt an Weichparaffinen mit hohem Asymmetriewert und durch den Gehalt an hochschmelzenden Isoparaffinen bestimmt wird.

Durch Kombination verschiedener Komponenten lassen sich thixotrope und rheopexe Eigenschaften der Vaseline willkürlich variieren.

Dienstag, 26. Oktober 1965

Hörsaal D

K. Thoma, München

Wertmindernde Wechselwirkungen von Desinfektions- und Konservierungsmitteln mit Tensiden in Abhängigkeit von physikalisch-chemischen Eigenschaften

Die Arbeit befaßt sich mit den Wechselwirkungen von Phenol, Kresol, o-Chlor-m-Kresol, p-Chlor-Xylenol, Thymol und Hexachlorophen mit homologen Polyäthylenglykol-stearaten und Polyäthylenglykolen.

Mit Hilfe der Warburg-Apparatur (Teststamm: Staph. aureus SG 511) wurden Art und Ausmaß der Beeinflussung der antibakteriellen Wirksamkeit untersucht.

Durch Anwendung physikalisch-chemischer Untersuchungsmethoden lassen sich die Ursachen dieser Wechselwirkungen aufklären und theoretisch begründen.

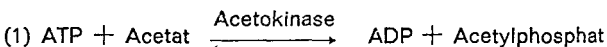
Dienstag, 26. Oktober 1965

Hörsaal D

H. Sucker, Erlangen

Pharmazeutisch-technologische Untersuchungen mit Enzymen

Als Modellenzym für die Untersuchung diente eine ACETO-KINASE (1), welche aus Streptobakterium plantarum 10 S angereichert wird.



Das gebildete Acetylphosphat wird als Acethydroxamsäure abgefangen und als Fe^{III} -Salz kolorimetriert.

Dargestellt wurden folgende Enzympräparate: Gefriertrockenpulver; Ammonsulfatsuspension; Lösungen in Glycerin/Wasser, Karion F und Lutrol 9/Wasser; Proteinsalz mit DEAE-Sephadex; säureamidartig verknüpfte Verbindung von Protein mit Carboxymethylcellulose; Matrixtrockenpulver mit Dextranen und vernetzten Dextranen als Matrix.

Geprüft wurde, ob sich die Lagerung bei erhöhter Temperatur und die Anwendung des Arrheniusdiagramms zur Schätzung der Stabilität bei Zimmertemperatur auch für Proteine und besonders für Proteintrockenpräparate eignet.

Gefunden wurde, daß die thermische Inaktivierung des Enzyms als Reaktion 1. Ordnung dargestellt werden kann. Davon abweichende Befunde können erklärt werden. Die Übereinstimmung der aus dem Arrheniusdiagramm berechneten Schätzwerte für 20° mit den tatsächlich gefundenen Werten bei Raumtemperatur ist für praktische Aussagen ausreichend genau.

Dienstag, 26. Oktober 1965

Hörsaal D

W. Wiegrebe, Braunschweig

Das Verhalten papaverinähnlicher Isochinolinverbindungen unter den Bedingungen der Coralyn-Reaktion

Die Coralynreaktion ist zum Nachweis des Papaverins in das DAB 7 (Akademie-Verlag Berlin 1964) aufgenommen worden. Damit wurde der entsprechende Vorschlag von W. Awe aus dem Jahr 1936 verwirklicht.

Zur Klärung von Widersprüchen in der Literatur wurden spektroskopische Messungen an Papaverin- und Berbin-Derivaten in Zusammenarbeit mit L. Pohl u. a. in solchen Reaktionsmedien durchgeführt, die unter den Bedingungen der Coralynreaktion auf die Substanzen einwirken. Spektroskopische Befunde schließen die Isoformen des Papaverins und 6'-Aceto-papaverins als Zwischenprodukte der Coralynbildung aus. Die Messungen ergaben verallgemeinerungsfähige Angaben über die spektroskopische Bestimmung der Substitutionspositionen in Benzylisochinolin und Berbinen. Literaturangaben über die Benzyl-Benzal-Tautomerie in 1-Benzyl-3,4-dihydro-isochinolin werden widerlegt.

Dienstag, 26. Oktober 1965

Hörsaal D

Th. Eckert, Frankfurt a. M.

Über Molekülassoziationen bei den höheren Homologen der Intracain-Stadacain-Reihe

Die höheren Homologen der lokalanästhetisch wirksamen Intracain-Stadacain-Reihe (p-Alkoxybenzoesäure-diäthylamino-äthylester-Hydrochloride) erweisen sich als Assoziations-Elektrolyte, die in Wasser mizellar gelöst vorliegen. Die mit der Ultrazentrifuge bestimmten Mizellgewichte liegen zwischen 2000 und 3000. Mit folgenden Methoden wurden die kritischen Konzentrationen der Mizellbildung (CMC) bestimmt:

1. Konzentrationsabhängigkeit der Äquivalentleitfähigkeit
2. Konzentrationsabhängigkeit des Dampfdrucks
3. Konzentrationsabhängigkeit der Oberflächenspannung

Die kritische Konzentration der Mizellbildung sinkt mit wachsender Kettenlänge der Alkoxy-Gruppe, wobei der log der kritischen Konzentration eine lineare Funktion der Kettenlänge ist. Weiterhin zeigen in NaCl-haltigen Lösungen die log der kritischen Konzentrationen eine lineare Abhängigkeit vom log der Gegenionen-Konzentration.

Die Mizellbildung der höheren Homologen in wäßriger Lösung erklärt den Wirkungsabfall, der sowohl in der Intracain-Stadacain-Reihe als auch allgemein bei den höheren Homologen anderer oberflächenanästhetisch wirksamer Reihen beobachtet wird.

Dienstag, 26. Oktober 1965

Hörsaal D

P. H. Stahl, Freiburg

Synthesen mit 4,5-Diaminouracilen

Bei der Reaktion von methylierten 4,5-Diaminouracilen mit β -Ketoestern in Xylol findet in guten Ausbeuten Amidbildung mit der 5-ständigen Aminogruppe des Uracils statt. Im Falle des 1,3-Dimethyl-4,5-diamino-2thiouracils erfolgt mit Azetessigester Ringschluß zum Pyrimido [4,5-b]—[1,5]diazepinon-derivat.

Dienstag, 26. Oktober 1965

Hörsaal D

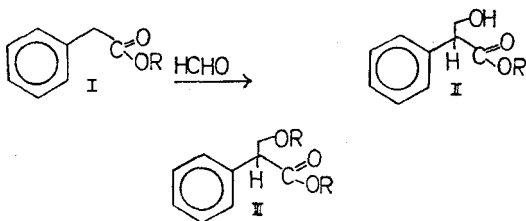
G. Schwenker, Karlsruhe

Über eine bequeme Synthese von Tropaestern

Während die basisch katalysierte Umsetzung von Phenylacetnitril mit Formaldehyd, die mehrfach untersucht worden ist, nicht auf der Stufe des Tropanitrils stehen bleibt, gelingt es, unter milden Bedingungen aus Phenylelessigsäureestern (I) durch Hydroxymethylierung die entsprechenden Tropaester (II) darzustellen. Der Erfolg dieser Synthese, der sich bei den niedrigen Alkylestern gaschromatographisch kontrollieren läßt, hängt in hohem Maße von Art und Konzentration des basischen Katalysators und vom verwendeten Lösungsmittel ab.

Während im zugehörigen Alkohol ROH mit NaOR als Katalysator nur etwa 15 % zudem schwer von dem als Nebenprodukt entstehenden Ätherester (III) abtrennbares II entstehen, läßt sich die Ausbeute durch Verwendung von Dimethylsulfoxid als Lösungsmittel auf über 60 % verbessern, wobei die Reaktion bei Zimmertemperatur innerhalb weniger Minuten zu Ende ist.

Die Bedeutung dieser Reaktion liegt darin, daß sie die Darstellung beliebiger Tropaester gestattet, wobei gegenüber den bisher beschriebenen Synthesen von bequem zugänglichen Vorprodukten ausgegangen wird und in einer geringeren Zahl von Synthesestufen mit geringerem experimentellem Aufwand wesentlich bessere Ausbeuten erzielt werden.



Dienstag, 26. Oktober 1965

Hörsaal D

I. Molnar, Zofingen

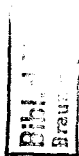
Synthese antidepressiv wirksamer 5,5-Dialkylacridane*

Häring, Jahn, Molnar und Wagner-Jauregg stellten fest, daß in 10-Stellung basisch substituierte 5,5-Dialkylacridane im Tierversuch als Reserpin-Antagonisten wirken, wonach antidepressive (thymoleptische) Eigenschaften am Menschen zu erwarten waren. Die klinischen Versuche mit 5,5-Dimethyl-10-dimethylaminopropyl-acridan in Form des weinsauren Salzes (SD 709) haben diese Erwartung bestätigt. Im Gegensatz zu anderen thymoleptisch wirksamen Stoffen weist diese Substanz keinen mittelständigen Siebenring auf, sondern einen alkylierten Sechsring. — Die Synthese von SD 709 und seiner 10-Dialkylamino-alkyl-Analogen aus den entsprechenden 5,5-Dialkylacridanen wird besprochen.

Es wurden ferner 5,5-Dialkyl-10-cyanoäthyl-acridane hergestellt und in die entsprechende Acridan-10-propionsäuren überführt. Diese konnten in 10-Monoalkylamino-alkyl-acridane, z. B. Desmethyl-SD 709 umgewandelt werden, das weniger antriebssteigernd als SD 709 ist. Weiterhin liefern Acridan-10-propionsäuren nach Überführung in aktive Ester und deren Umsetzung mit Aminoalkoholen die entsprechenden basischen Ester.

5,5-Dialkylacridan-10-carbonylchloride ermöglichen die Synthese von basischen Estern der 5,5-Dialkylacridan-10-carbonsäuren. Diese sind meistens schwache Thymoleptica, weisen aber Wirkungen auf das zentrale und periphere Nervensystem auf. Ihre Decarboxylierung liefert in der 10-Stellung basisch alkylierte Derivate, die auf den üblichen Wegen schwer zugänglich sind.

* Gemäß den I.U.P.A.C.-Regeln als 9,9-Dialkylacridane zu bezeichnen.





Verzeichnis

	Seite
Auterhoff, H. „Die Konstitution des sogenannten Dehydrohalorubremetins“	62
Beyer, K.-H. „Zur Analytik von Benzodiazepin-Derivaten“	70
Brieskorn, C. H. „Die Triterpenalkohole des Rosmarinblattes“	24
Brinkmann, R. „Über den Mechanismus bei der Trennung stereoisomerer Aminoacylphedrine durch Craig-Verteilung“	78
Eckert, Th. „Über Molekülassoziationen bei den höheren Homologen der Intracain-Stadacain-Reihe“	94
Feltkamp, H. „Die Stereochemie von Nitrocyclohexanen“	52
Führer, C. „Untersuchungen zum Deckeln von Tabletten“	82
Gräfe, G. „Struktur von Mannichbasen bei 8-substituierten 1-Acetyl-Theobrominen“	68
Gstirner, F. „Untersuchungen an Vaseline“	86
Haller, R. „Zur Stereochemie der Reduktion von Piperidondicarbonsäureestern“ .	58
Hartke, K. „Nucleophile Additionsreaktionen an acylierten Carbodiimiden“	44
Hoffmann, H. „Polarographische Bestimmung tertiärer Amine“	76
Hückel, W. „Bindungsverschiebungen im Bicycloheptan, erläutert an Isomerisationen des Fenchengerüsts“	14
Janecke, H. „Über das Vorkommen neuartiger Phospholipide im Wollfett“	80
Jork, H. „Direkte spektrophotometrische Auswertung dc-getrennter Arzneimittelmischungen“	54
Kating, H. „Untersuchungen über den Stoffwechsel von Nikotinsäure und Nikotinsäureamid in Hefen“	34
Knabe, J. „Zum Mechanismus der prototropen Umlagerung von N-Methyl-1,2-dihydropopoverin“	18

	Seite
Kreutzberger, A.	„Amidinkondensationen in der Arzneistoffsynthese“ 48
Linde, H.	„Zur Struktur des Acteins“ 32
Möhrle, H.	„Mögliche Zwischenprodukte bei der Dehydrierung von Hydroxyaminen .. 60
Molnar, I.	„Synthesen antidepressiv wirksamer 5,5-Dialkylacridane“ 100
Mundlos, E.	„Über die Umsetzung von Chloral mit Keten“ 40
Mutschler, E.	„Über die Synthese und Herzwirkbarkeit von Bisguanylhydrazonen der Diacetyldiphenyl- und der Diacetyldiphenyläther-Reihe“ 64
Neidlein, R.	„Synthetische Untersuchungen mit Acylheterocumulenen und ihren Derivaten“ 22
Nickel, P.	„Über Fluoreszenz und Eignung als Sekundärszintillatoren einiger neuer heterocyclischer Verbindungen 74
Oelschläger, H.	„Mechanismus der polarographischen Reduktion des Diazepam (Valium Roche)“ 50
Preuß, R.	„Ein Beitrag zur Struktur des Baccatins“ 26
Reisch, J.	„Der photochemische Zerfall von Syrazolon-Derivaten“ 28
Roth, H. J.	„Ringschluß von Mannichbasen zu Hydrochinolin- und Hydroisochinolin-Derivaten“ 42
Rücker, G.	„Neue Inhaltsstoffe von Echinacea-Arten“ 30
Schneider, W.	„Ringschlußreaktionen zu Hydrobenzo-[a]-chinolizinen“ 20
Schönenberger, H.	„Zusammenhänge zwischen Struktur und Wirkung aminomethylierender Cytostatica“ 66
Schwenker, G.	„Über eine bequeme Synthese von Tropaestern“ 98
Severin, Th.	„Nitrovinylierung“ 56
Stahl, P.-H.	„Synthesen mit 4,5-Diaminouvacilen“ 96
Sucker, H.	„Pharmazeutisch-technologische Untersuchungen mit Enzymen“ 90
Stamm, H.	„Aminoäthylierung mit Aziridinen“ .. 46

	Seite
Thies, H.	„Umsetzungen von α -Aminonitrilen mit isomeren Butylmagnesiumhalogeniden“ 38
Thoma, K.	„Wertmindernde Wechselwirkungen von Desinfektions- und Konservierungsmitteln mit Tensiden in Abhängigkeit von physikalisch-chemischen Eigenschaften“ 88
Unterhalt, B.	„Beitrag zur Analytik ungesättigter Aldoxime und Ketoxime“ 72
Vogt, H.	„Über die kritische Mizellkonzentration in Lösungen nichtionogener Tenside“ 84
Voigtländer, H.-W.	„Über Gitoxigeninrhamnoside“ 36
Wiegrebe, W.	„Das Verhalten papaverinähnlicher Isochinolinverbindungen unter den Bedingungen der Coralynreaktion“ 92
Zymalkowski, F.	„Über die Hydrogenolyse von Estern aromatischer Alkohole“ 16

